

⑤ Int-Cl.

⑥ 日本分類

⑦ 日本国特許庁

⑧ 特許出願公告

C 07 d 51/38

16 E 461

C 07 d 51/42

16 E 464

C 07 d 51/32

16 E 531

C 07 d 87/38

# 特 許 公 報

昭49-35634

⑨ 公告 昭和49年(1974)9月25日

発明の数 1

(全3頁)

1

2

⑩ 2-置換-4-ヒドロキシ-6-ピリジルピリ  
ミジンの製法

本発明によれば、一般式(I)の化合物は、一般式

⑪ 特 願 昭45-128203

⑫ 出 願 昭45(1970)12月30日 5

⑬ 発 明 者 谷英郎

小平市仲町27

同 中村孝二

国分寺市東戸倉2の3の35

同 森静弘

東村山市野口町2の17の43興

和東村山荘

同 横尾信夫

同所

同 京谷善徳

東村山市野口町2の17の43興

和東村山寮

同 和田端史

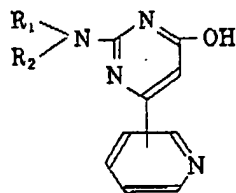
立川市富士見町2の12の15

⑭ 出 願 人 森弘

小平市上水新町1328の49

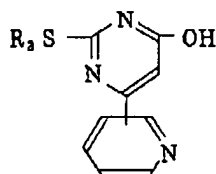
発明の詳細な説明

本発明は一般式



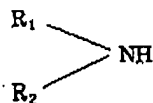
(I)

(式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は水素原子またはアルキル基を示すか、または両者は窒素原子とともに異環を形成してもよい)で表わされる新規な2-置換-4-ヒドロキシ-6-ピリジルピリジン(I)の製法に関する。



(II)

10 (式中、R<sub>2</sub>は水素原子またはアルキル基を示す)で表わされる化合物(II)に、一般式



(III)

(式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前記と同じ意味を有する)で表わされる化合物(III)を反応させることによつて得られる。

20 前記式中のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基およびそれらの鎖状異性体など、異項環としては、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、アザシクロヘプタンおよびモルホリンなどの残基があげられる。

25 先に、本発明者らは、抗炎症剤として一連のS-トリアジン誘導体を開発したが(特許第583479号)、かかる事実に基づきさらに研究中該トリアジン核の窒素原子1個を炭素原子に置き換えたピリミジン核を有する化合物のうち、

30 2位および4位が夫々アミノ基、置換アミノ基、含窒素異項環残基、アルコキシ基などで置換されかつ6位にピリジル基を有するものが優れた抗炎症作用を示すことを知見するとともに医薬品として有用なこれらの化合物を製造するための重要な中間体(I)を得ることに成功し本発明に到達した。以下、本発明につき詳述する。

本発明方法で出発原料として使用される式(II)

3

の化合物のうち $R_3$ が水素原子の化合物は、ビリジノイル酢酸アルキルエステルにチオ尿素を反応させることによつて得られる。また、 $R_3$ がアルキル基の化合物は、前述の如く得た $R_3$ が水素原子を示す2-メルカプト体をハロゲン化アルキルを用いてアルキル化することにより得られる。

本発明方法を実施するには、式(II)の化合物と式(III)の化合物とを適当な溶媒中で反応させる。この際、用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、n-ブタノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、ジエチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキサイド、ジメチルホルムアミド、メチルセロソルブなどがあげられるが、好適にはアルコール類を用いる。

反応は、一般に穏和な条件下で抵抗を示すので工業的有利には、封管中アルコール類の存在下に約150℃にて1~60時間加熱する。反応終了後溶媒を留去し、残留物を例えばメタノール中に加熱溶解させ不純物を除去しメタノールを留去してから再結晶を行なうとここに式(I)の化合物を与える。

以上の如くして得られる化合物、2-置換-4-ヒドロキシ-6-ビリジルビリミジン(I)は新規化合物であつて、優れた抗炎症作用を有する化合物を製造するための重要な中間体である。すなわち、このものにハロゲン化剤を反応させて4-ハロゲン体となし、次いで、これをアミン類、アルコール類と反応させて優れた抗炎症作用を有する2,4-ジ置換-6-ビリジルビリミジンを得ることができる。

以下、実施例をあけて説明する。

#### 実施例 1

ナトリウム23gをエタノール500mlに溶解し、チオ尿素38gおよびイソニコチノイル酢酸エチルエステル89.5gを加えて12時間還流後エタノールを留去し残留物に水を加えてから10%-水酸化ナトリウムにて溶解する。濾過し濾液に酢酸を加えてPH6となし析出する結晶を採取した後、順次水洗、エタノール洗浄および乾燥を行なうと、融点300℃以上の2-メルカプト-4-ヒドロキシ-6-(4'-ビリジル)ビリミジン

4

50.7g(収率53.4%)を得る。

2-メルカプト-4-ヒドロキシ-6-(4'-ビリジル)ビリミジン205mgをエタノール4mlに懸濁させ40%-ジメチルアミン水溶液2.5mlを加えて封管中150℃にて48時間加熱すると切一の溶液となる。溶媒を留去し、メタノールを加えて加熱溶解させ不純物を除去、濾液を濃縮後残留物をメタノールから再結晶すると、融点294~298℃の2-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-6-(4'-ビリジル)ビリミジン97mg(収率44.8%)を得る。

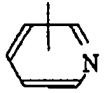
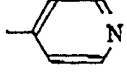
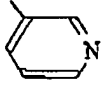

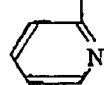
#### 実施例 2

実施例1で得た2-メルカプト-4-ヒドロキシ-6-(4'-ビリジル)ビリミジン205mgを2N-水酸化ナトリウム5mlおよびエタノール0.5mlから成る混液に溶解し、攪拌下室温にてヨウ化メチル173mg含有のエタノール5mlを滴下する。同温度にて2時間半攪拌してから酢酸を用いてPH6となし、析出する沈殿を採取、順次水洗し乾燥を行なうと、融点300℃以上の2-メチルチオ-4-ヒドロキシ-6-(4'-ビリジル)ビリミジン208mg(収率95%)を得る。

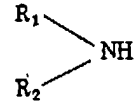
2-メチルチオ-4-ヒドロキシ-6-(4'-ビリジル)ビリミジン3.0gをn-ブタノール10mlに溶解しジメチルアミン260mgおよびブタノール1mlから成るジメチルアミン-ブタノール溶液23.5mlを加えて封管中150℃にて2時間加熱する。不溶物除去後メタノールを留去し、残留物をメタノールから再結晶すると、融点293~296℃の2-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-6-(4'-ビリジル)ビリミジン2.27mg(収率76.5%)を得る。

#### 実施例 3~8

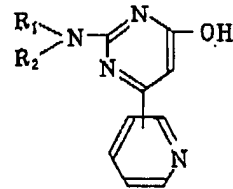
実施例1または2と同様に操作し、以下の目的物を得た。

実施 例	$\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} \text{N}-$		融 点 (℃)
3	$\text{H}_2\text{N}-$		>300.0
4	$\text{H}_2\text{N}-$		298.0
5	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-$	"	151.0
6		"	>300.0
7	$\text{H}_2\text{N}-$		>300.0
8	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-$	"	270.5

(式中、 $R_3$ は水素原子またはアルキル基を示す)  
で表わされる化合物に、一般式



(式中、 $R_1$ および $R_2$ は水素原子またはアルキル  
基を示すか、または両者は窒素原子とともに異項  
10環を形成してもよい)で表わされる化合物を反応  
させることを特徴とする、一般式



(式中、 $R_1$ および $R_2$ は前記と同じ意味を有する)  
20で表わされる2-置換-4-ヒドロキシ-6-ピ  
リジルピリミジンの製法。

# ㊦特許請求の範囲

## 1 一般式

